

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1955

THÈSE

N°
622

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gilles-Paul DUVERNIER

Né le 4 Février 1924, à L'ÉPAILLE-LE-GRAND (Vosges)

Présentée et soutenue publiquement le 23 Mai 1955

TRAITEMENT DES ACTINOMYCOSES PAR L'ISONIAZIDE

Président : Monsieur DEGOS (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir - Delavigne

PARIS - VI

1956



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1955

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Gilles-Paul DUVERNIER

Né le 4 février 1924 à Liffol-le-Grand
(Vosges)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le 23 mai 1955

-:-

TRAITEMENT DES ACTINOMYCOSES

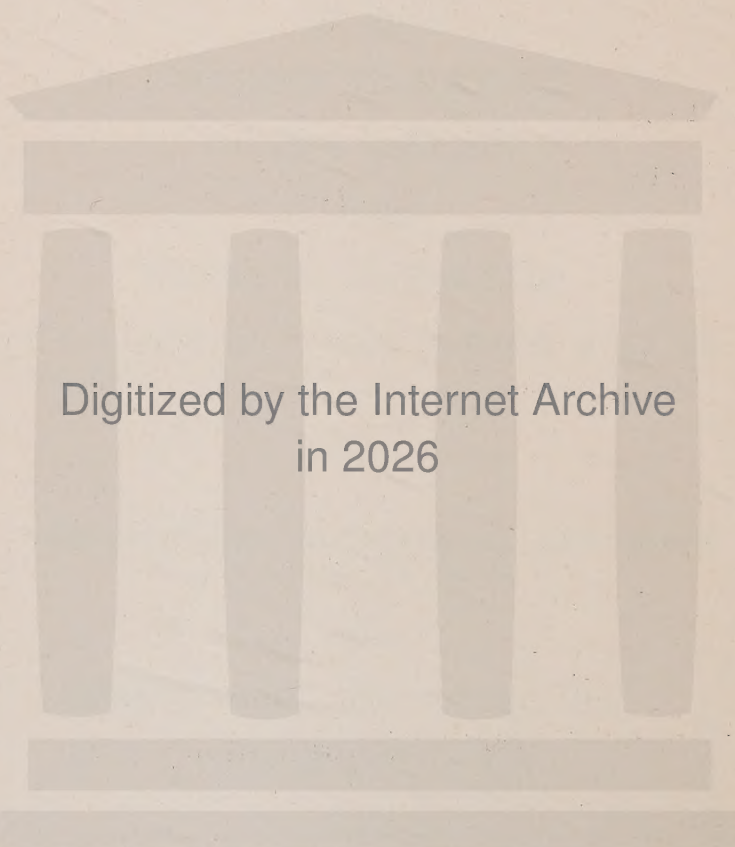
PAR L'ISONIAZIDE

-:-

Président : Monsieur DEGOS (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1956.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM

Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale, sociale	BERNARD J.
Carcinologie	N.
Chimie Médicale	JAYLE
Cliniques Chirur.	(Hôtel-Dieu) BROCC
	(Broussais) G.d'ALLAINES
	(Salpêtrière) MOULONGUET
	(Cochin) QUENU
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique	{ MERLE d'AU- BIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique chirurgicale infan- tile et d'orthopédie	{ FEVRE
Clinique chir. pleuro-pulmon.	MONOD
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de neuro-chirurgie	{ PETIT-
	{ DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	ELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	{ DEGOS
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER
Clinique des maladies du systè- me nerveux	{ ALAJOUANINE

Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales } et de l'encéphale }	DELAY
Clinique du diabète sucré et des } maladies de la nutrition }	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO
Cliniques Médicales	{ BARIETY J. BESANÇON MOREAU de GENNES
Clinique méd. hydro-climat. thér.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.-R.
Cliniques obstétricales	{ LANTUEJOUL VARANGOT LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JO ANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G. Melle GAU- THIER V. BUSSE GOUYGOU	Pat. Chir.	(DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB MATHEY OLIVIER (Cl) POILLEUX THOMERET VERNE (J M)
Ana. Path.	(CHRISTOL NEVOT BOURLIERE ETTORI POLONOVSKI J	Pat. expé- riment.	(MAURICE LOEPER BOUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISSAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFRAMM
Bactério- logie	(DUPERRAT TUCHMANN BULLIARD COUJARD N...		(JOSEPH POLONOVSKI Cl. MOZZICONACCI Melle LEVY CHEYMOL
Biol. méd.	(CORNET BOYER DEPARIS BASTIN DEROBERTE GAULTIER HADENGUE DAVID LHERMITTE GRASSET LE LORIER LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY BREGEAT DESVIGNES JUDET AUBRY MADURO BRUMPT CHABAUD ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX	Pat. méd.	(BARGETON DEJOURS PARROT DJOURNO GOUGEROT KREIS
Chimie méd.			
Dermato-syphil.			
Embryologie			
Histologie			
Hydrologie			
Hygiène			
Mal. infect.			
Médecine)			
légale et			
du Trav.)			
Neurochir.			
Neurologie			
Obstétrique			
Ophtalmo- logie		Pédiatrie	
Orthopédie		Pharmacol.	
Oto-rhino- laryngo.)		Physiol.	
Parasito.		Physique	
Parasito.col.		médicale	
Pat. chir.		Pneum. phis.	

MM.		MM.
Psychiatrie { BARUK	Stomato	{ CHAPUT Mme
{ PICHOT		{ CERNEA
Psych. infant. MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.		MM.
Clinique chir { AMELINE	Urologie	COUVELAIRE
{ HUGUIER		{ BROUET
{ LEGER		{ DREYFUS
{ PADOVANI	Clinique m ^d . ..	{ FAUVERT
{ ROUX		{ HAGUENAU
{ RUDLER		{ HAMBURGER
{ SICARD		{ KOURILSKY
Clinique } { ECALLE		{ MARCHAL
obstét. } { MAYER		{ SOULIE
Clinique } { OFFRET		
ophtal } { RENARD		

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
Bibliothécaires. { Melles DUMAITRE
LE NOIR
METIN
QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A la Mémoire de mon Père,

A ma Mère,

dont le courage et les sacrifices consentis m'ont permis d'entreprendre et de terminer mes études médicales.

A ma Soeur,

A ma chère Femme,

Qui m'a soutenu de ses encouragements.

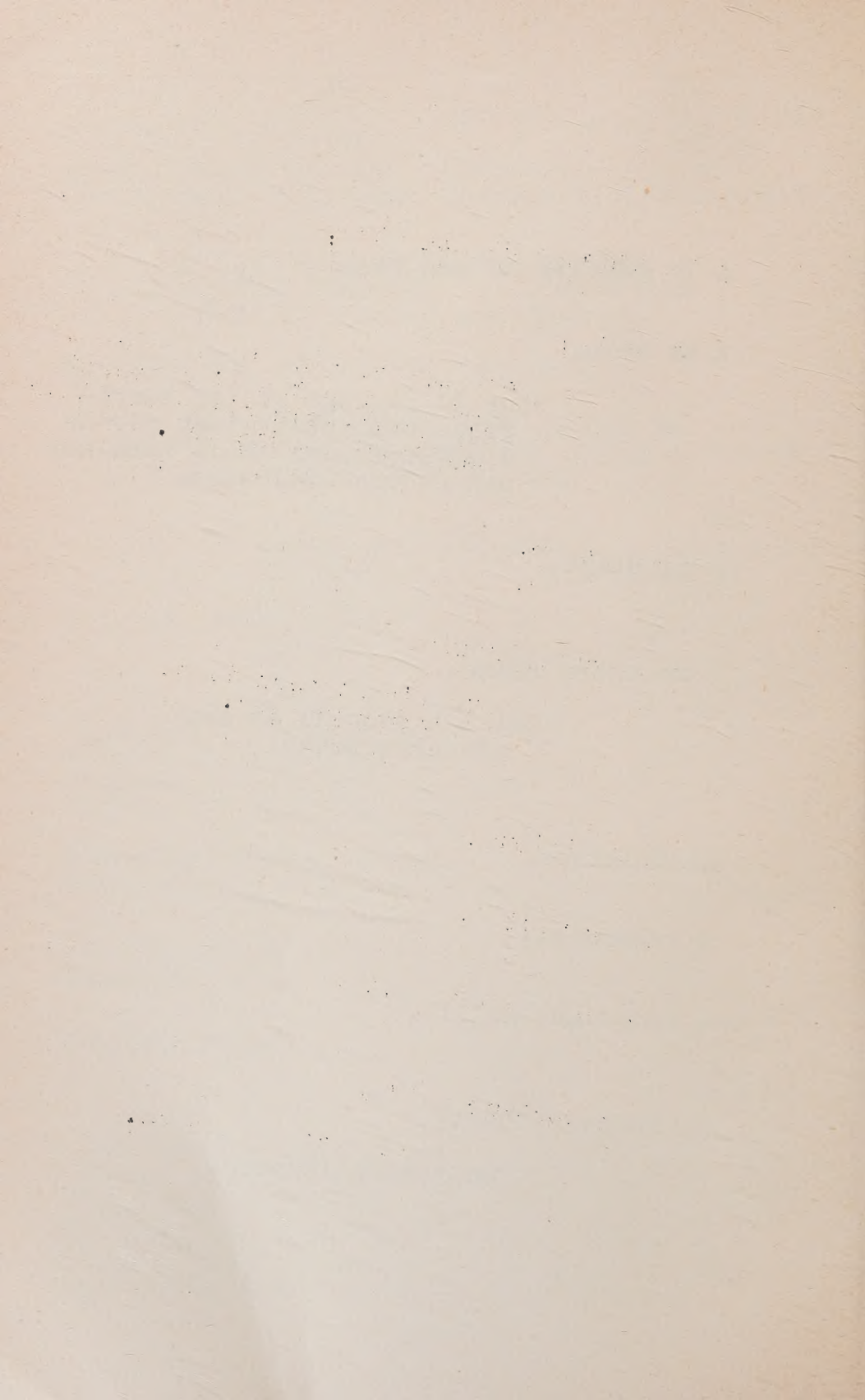
A Dominique,

A Françoise,

A toute ma Famille,

Au Docteur CORIAT,

En reconnaissance.



A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur R. DEGOS,

Professeur de Clinique des Maladies
Cutanées et Syphilitiques à la
Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

En témoignage de profonde
gratitude.

En reconnaissance,

au Docteur GRUPPER

Qui m'a beaucoup aidé de
ses conseils.

TRAITEMENT DES ACTINOMYCOSES . .

PAR L' ISONIAZIDE .

-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

L'actinomycose est une maladie fort bien connue, tant au point de vue clinique qu'au point de vue biologique, encore que la bactériologie de cette affection ne se soit affirmée qu'au cours des dernières années. Bien qu'elle ne fasse pas beaucoup parler d'elle, elle n'en reste pas moins sérieuse, souvent grave, quelquefois même mortelle malgré les thérapeutiques mises en oeuvre, ceci notamment dans les cas d'actinomycose pulmonaire.

Tenue pour très rare, les documents actuels tendent à nous prouver que l'actinomycose est loin d'être exceptionnelle, aussi bien en France que dans nos pays d'Europe et aux U.S.A., Amérique du Sud, etc... Ainsi, VIGNOT, dans une thèse de 1951, cite pour une période de trois ans, cinq observations (à côté de sept autres cas qui n'auraient pas présenté toutes garanties scientifiques), et ceci pour deux régions très restreintes du Finistère. Cet auteur insiste sur le fait qu'elle est fréquemment rencontrée dans les campagnes. Ceci est certes encore admis, mais pour d'autres raisons que celles exposées, car à l'origine exogène de l'actinomycose, on oppose actuellement l'origine endogène

de cette maladie. En effet, le germe vit en saprophyte dans la cavité buccale. La raison essentielle du plus grand nombre de cas rencontrés à la campagne tiendrait tout simplement au manque d'hygiène buccale.

NOESSKE affirme que "là où l'on dirige spécialement l'observation des cliniciens et des médecins sur l'actinomycose, on trouve toujours une fréquence extraordinaire de la maladie". Malgré cette affirmation, on ne peut, malgré tout, considérer l'actinomycose comme une affection courante et, de plus, elle prend souvent l'aspect de maladies très communes ou banales, au début de l'actinomycose cervico-faciale, ou graves dans l'actinomycose pulmonaire, le diagnostic peut rester un long moment incertain. C'est ainsi qu'on doit y penser parmi les diagnostics différentiels des processus inflammatoires chroniques ou subaigus, dans lesquels l'agent inflammatoire n'est pas rapidement reconnu. C'est l'examen de laboratoire qui peut apporter ensuite la preuve mycobactériologique de la maladie.

Le diagnostic affirmé, le problème du traitement se pose : d'abord limitée à l'iode qui, par son action sclérolitique agirait en aidant à résorber l'infiltrat, la thérapeutique a utilisé ensuite la radiothérapie et la chirurgie, cette dernière dans des cas limités. Puis elle a bénéficié ensuite du développement remarquable des antibiotiques et agents chimiques : sulfamides, pénicilline, auréomycine, streptomycine, terramycine, chloramphénicol. Tous ces produits ont été, tour à tour, utilisés seuls ou en association avec l'iode. Mais les résultats de ces traitements, bien que marquant une très nette

amélioration sur l'ancienne thérapeutique classique, n'ont pas toujours été constants après le recul d'au moins dix-huit mois nécessaire pour être en droit d'affirmer la guérison définitive.

Depuis la découverte de l'activité anti-tuberculeuse de l'I.N.H., on a été conduit à utiliser ce produit dans le traitement de l'actinomycose. Il est en effet reconnu depuis longtemps que certains tableaux cliniques, certaines réactions tissulaires et surtout l'agent causal lui-même ne sont pas sans présenter des analogies frappantes avec la tuberculose et le bacille de Koch. En France, Messieurs P. de GRACIANSKY et Ch. GRUPPER, dans le service de Monsieur de GRACIANSKY à l'Hôpital Saint-Louis, ont les premiers essayé l'efficacité de ce produit sur l'actinomycose (produit, qui, par ailleurs, présente l'avantage de n'être pas d'un prix élevé).

A cette observation première sont venus se joindre les essais de Monsieur le Professeur DUPERRAT et B. GOUDOT, de Messieurs Charles GERNEZ-RIEUX, Maurice GAUDEMAND, Etienne SAVINEL, Henri BEERENS, de JAUSION et aussi de plusieurs auteurs étrangers, notamment MAC WAY et SPRUNT en Amérique. Mais ces cas restent encore peu nombreux.

C'est à cette étude que nous allons donc consacrer notre thèse, grâce aux conseils que nous ont donnés Messieurs de GRACIANSKY et GRUPPER et que nous avons suivis avec reconnaissance.

Il nous semble nécessaire, avant d'entreprendre l'étude des différentes observations, de rappeler la place exacte qu'oc-

cupe aujourd'hui l'agent causal de l'actinomycoze parmi les bactéries, et aussi de mettre en parallèle tuberculose et actinomycoze, et plus spécialement B.K. et actinomyces. C'est en effet des analogies constatées qu'est parti ce nouveau mode de traitement.

- II -

BACTERIOLOGIE

- : -

Place des actinomycoses

Longtemps considérés comme des champignons, ces agents pathogènes cause des actinomycoses sont maintenant classés parmi les bactéries. On doit cependant admettre qu'ils ne sont pas sans présenter quelques analogies de structure avec certains champignons inférieurs et que cette structure est souvent plus complexe que celle de la plupart des bactéries. De plus, on doit souligner leur polymorphisme. Après de multiples classifications au cours des 25 dernières années, il semble que celle de J. DUMAS et ses collaborateurs, notamment A.R. PREVOT soit actuellement adoptée.

o°o

BACTERIES :

Embranchement des
SCHIZOMYCETES

Sous-embranchement
Mycobacteria

Classe
Actinomycetales

Ordre
Actinobactériel

Famille
Actinomycetaceae Buchanan

- (Avec ses différents genres
que nous allons étudier)

Ce qui fait le propre de la classification actuelle (qui est en fait une simplification appréciable dans l'étude de cette famille des actinomycetaceae, qui est restée si longtemps confuse), c'est que les genres appartenant à cette famille sont soit anaérobies, soit aérobies. D'où les deux chapitres qui en découlent.

Disons tout de suite que la partie relative aux anaérobies est de beaucoup la plus importante, tant au point de vue pathogénique qu'au point de vue bactériologique pur. C'est en effet parmi les anaérobies que se rangent *Actinomyces Israeli*, véritable pièce maîtresse de l'actinomycose.

I.- LES ACTINOMYCETACEAE ANAEROBIES.-

Genre *actinobacterium* : C'est là que se place l'espèce pathogène la plus importante : *Actinomyces Israeli* (WOLFF et

ISRAEL - 1908). Il convient de citer les appellations synonymes de l'*actinomyces israeli* :

Streptothrix israeli Kruse 1896

Discomyces israeli Gedoeft

Cohnistrepthothrix Pinoy 1913

Brévistreptothrix israeli Lignieres 1924

Proactinomyces israeli Lentze 1938

Isolé en 1890 par WOLFF dans deux cas d'*actinomybose* humaine, les travaux de O. GROOTEN ont surtout contribué à bien individualiser cette espèce. On le rencontre vivant en saprophyte chez l'homme et les animaux dans la cavité buccale. On le retrouve dans le tartre dentaire et dans les cryptes amygdaliennes et c'est de là que partirait l'infection à la suite d'un traumatisme : Amygdalectomie, avulsion dentaire. La théorie endogène de l'*actinomybose* est actuellement adoptée, ceci en opposition avec la théorie classique ancienne qui voulait que l'*actinomybose* ait une origine exogène, par l'apport d'*actinomyces* venant du sol, des eaux polluées, fourrage, fumier, poussière, et à la suite d'un traumatisme.

MORPHOLOGIE.-

Ce sont des bâtonnets très polymorphes plus ou moins longs, droits ou incurvés, le plus souvent ils sont renflés à une extrémité. Ce renflement est arrondi ou ovalaire. Ces amas peuvent être enchevêtrés avec des formes longues, flexueuses, ramifiées, à angle droit, ou à angle peu aigu. Certains de ces filaments sont terminés par un petit renflement sphérique, ou piri-forme, fortement coloré par le violet de gentiane. Immobiles, non sporulés. Gram positif. Par les colorations vitales, on a

pu observer dans les corps microbiens un système vacuolaire et des réserves de glycogène (Négroni - 1938). Dans les gros filaments, les vésicules sont interprétées par cet auteur comme des formations nucléaires.

PHYSIOLOGIE.-

Notons l'importance primordiale de ce caractère : anaérobie strict ; ceci au début de l'isolement ; quelques rares souches ont pu par la suite devenir micro-aérophiles. La température optimum de développement est 37°. Sa thermo-résistance est pratiquement nulle. Il ne résiste pas en effet à 56°. Sa longévité est faible : six à huit jours.

CARACTERES CULTURAUX.-

(D'après le tableau dressé par A.R. PREVOT)

Isolement : Ensemencement dans de l'eau peptonée à 1 %, additionnée de 10 % de glycérine. Quatre à sept jours d'étuve. Puis on émulsionne le sédiment en bouillon et on isole en gélose profonde glucosée.

Gélose profonde : Colonies lenticulaires bi-convexes - Pas de gaz ni d'odeur. Le formiate de Na améliore.

Gélose en surface : Colonies en goutte de rosée, prenant peu à peu la forme en fossette.

Gélose au sang : légère hémolyse autour des colonies.

Bouillon glucosé : Développement de grains blanchâtres au fond du tube ou sur

les parois, tandis que le bouillon reste clair. Pas de gaz ni de H_2S .

Gélatine : pas de culture. En gélatine nutritive, bonne culture, mais pas de liquéfaction.

Le lait : non coagulé.

Protéines coagulées : non attaquées.

Bouillon + liquide d'ascite : cultures grumoleuses abondantes sans trouble.

Bouillon + sang : cultures très abondantes - hémolyse au dixième jour.

Glucides :

Légère fermentation acide non gazeuse de glucose, maltose, saccharose, lactose et mannite.

CARACTERES BIOCHIMIQUES.-

Nitrates non réduits en nitrites. Produit en bouillon V.F. glucosé : NH_3 , alcool, acétoïne, acide (acétique - butyrique - lactique)

POUVOIR PATHOGENE.-

A/- Spontané :

Ce pouvoir est bien connu puisque Actinomyces Israeli est l'agent d'une grande partie des actinomycoses humaines et animales. Il convient ici de faire une mise au point : c'est que cet actinomyces israeli est encore appelé par de nombreux auteurs Actinomyces Bovis, notamment par les auteurs américains (voir les observations citées de MAC

WAY et SPRUNT). Ce nom a été donné en 1887 par HARTZ à l'agent découvert un an plus tôt par BOLLINGER dans les lésions maxillaires du bœuf. Du reste, cet Actinomyces Bovis n'a jamais pu être cultivé. Certains auteurs continuent malgré tout à affirmer sa présence dans les lésions humaines mais il ne serait là que comme associé tout à fait inactif n'ayant en propre aucun pouvoir pathogène pour l'homme. Pour LANGERON, Actinomyces Bovis est un "nomen nudum". Quoi qu'il en soit, l'Actinomyces Israeli est lui aujourd'hui une espèce parfaitement définie et comme telle doit être désignée par son seul nom à l'exclusion d'Actinomyces Bovis dont l'existence est aujourd'hui non seulement discutée mais tend à être niée dans les actinomycoses humaines.

Revenons au caractère pathogène spontané : c'est l'agent essentiel des actinomycoses cervico-faciales qui, elles, représentent 57 % de toutes les actinomycoses, pulmonaires (22 %), abdominales (15 %), et exceptionnellement des actinomycoses qui touchent le squelette, le rein, l'ovaire, la peau (3 %), le système nerveux central, toutes ces formes exceptionnelles (statistique de Z. COPE - 1938).

Le diagnostic doit être affirmé par la présence des grains actinomycosiques développés dans les tissus. On les retrouve dans les coupes histologiques ou dans le pus lors de leur élimination des fistules. Les grains ou granules blanchâtres ou jaunâtres (sulfur granules des Anglo-Saxons) sont invisibles à l'œil nu en général. Ils peuvent toutefois mesurer 1 mm de diamètre. On les recherche alors avec atten-

tion en faisant couler le pus sur une surface de verre placée sur un fond noir. Généralement les grains sont mous et se laissent écraser entre lame et lamelle, et montrent des masses radiaires infiltrées de polynucléaires et de cellules épithélioïdes. Un grain typique comprend un centre mycelien et des massues périphériques. Le centre mycelien est constitué par des bâtonnets GRAM positifs en amas, par des filaments ramifiés. Les massues périphériques sont disposées en couronne. Leur présence n'est pas toujours constatée. Le mécanisme de leur formation n'est d'ailleurs pas encore élucidé, mais les réactions tissulaires de l'hôte y jouent un rôle important. Ensemencés en milieu convenable, les grains donnent des cultures pures de l'actinomyces israeli ou parfois des cultures mixtes symbiotiques.

B/- Pouvoir pathogène expérimental :

L'inoculation intra-péritonéale de culture ou de pus au cobaye et au lapin produit en quatre à sept semaines des lésions actinomycosiques, soit miliaires, soit plus importantes.

Les abcès miliaires sont lisses et ronds, les abcès plus gros sont irréguliers. Leur pus contient des grains actinomycosiques avec massues et filaments. GROOTEN n'a pu reproduire ces lésions que sous deux conditions : inoculation intra-péritonéale et incorporation dans un milieu consistant, telle que la gélose profonde, qui protège l'actinomyces israeli contre la phagocytose. Les massues n'apparaissent qu'après plusieurs mois et sont enfermées dans une coque fibreuse épaisse.

AGGLUTINATIONS.-

THOMPSON a préparé sur les lapins un sérum agglutinant très actif.

Réaction de fixation :

Le même sérum fixe le complément en présence de l'antigène homologue, et d'après THOMPSON également, avec le B.K.

Les tuberculeux porteurs de germes actinomycosiques et les malades atteints de l'actinomycose à actinomyces Israeli ont un sérum qui fixe le complément quand on emploie comme antigène une suspension de cet anaérobie (THOMPSON).

POSITION DANS LA SYSTEMATIQUE.-

Nous avons vu au début de ce chapitre consacré à la bactériologie, la position des actinomyces dans la systématique. Il semble bien que cette place soit définitive. Le problème important est celui de sa différenciation avec des espèces très voisines. Celles-ci sont essentiellement au nombre de trois :

Actinomyces Meyeri
Actinomyces Abscessum
Actinomyces Cellulitis

D'abord :

ACTINOMYCES MEYERI

(Actinobacterium Meyeri - KURT MEYER - 1938)

synonymes : Cohnistreptothrix de K. Meyer 1911, trouvé dans le pus fétide d'empyème. Il est rare.

Morphologie : Peu différente d'Actinomyces Israeli - filaments longs, segmentés. Pas de renflement - ramifications rares. Gram positif et immobile. - Non sporulé.

Physiologie : Peu différente également - anaérobie strict - température optimum 37° - Vie : deux mois. La différenciation : Actinomyces Meyeri est sérophile obligatoire en culture. Il vit exclusivement dans les milieux à l'ascite. Non gazogène.

CULTURE : Vit donc exclusivement dans les milieux à l'ascite.

Gélose profonde glucosée + ascite : colonies rondes

Bouillon glucosé + ascite : troubles homogènes - dépôt en bourdon.

POUVOIR PATHOGENE : Isolé d'un pus pleural.

POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL : Nul.

Après Actinomyces Meyeri, voyons

ACTINOMYCES ABSCESSUM

Au point de vue morphologique, même aspect que Actinomyces Meyeri : bâtonnets filamenteux et ramifiés avec des renflements en massues, sur le trajet du filament - immobile et asporulé - Gram positif également.

Ce sont encore les caractères cultureux qui vont le différencier d'Actinomyces Israeli.

CULTURE :

Gélose profonde : Ici colonies irrégulières (en opposition donc avec les colonies lenticulaires).

Lait : coagulé - (en opposition donc avec Actinomyces Israeli où le lait n'est pas coagulé)

Glucides : +++ (Donc action bien supérieure dans la fermentation.

POUVOIR PATHOGENE SPONTANE :

Le caractère clinique est peut-être ici plus nettement inflammatoire, plus tapageur. De plus le pouvoir pathogène de l'Actinomyces Abscessum est nul pour le lapin.

CARACTERES BIOCHIMIQUES :

Réduction des nitrates en nitrites (+)

Production de H_2S + . Types fermentaires acéto-lactique + produits aminés volatils et acétines

DIFFERENCIATION ENTRE Actinomyces Israeli et Actinomyces Cellulitis.

ACTINOMYCES CELLULITIS

Morphologie :

Bâtonnets très polymorphes présentant des ramifications primaires, secondaires et parfois tertiaires avec renflements en massues des extrémités. L'élément isolé mesure de 3 à 7 microns de long et 0,6 micron de large. Les massues atteignent jusqu'à

1,6 microns de large. Immobiles, aciliés, asporulés, Gram positif. Donc, grand polymorphisme.

Physiologie :

Anaérobie - micro-aérophile dont la zone de fertilité maximum dans la gélose profonde se trouve à 4 ou 5 mm de la surface sérophile au début, il s'adapte au milieu sans sérum où on l'entretient très facilement. Sa longévité dépasse cinq semaines. Il résiste 1 minute à 60°. Il ne réduit ni le rouge neutre, ni la safranine ni la phéno-safranine. Donc micro-aérophile et sérophile surtout au début de culture.

CULTURE : Gazogène mais non fétide en gélose profonde. Les colonies sont lenticulaires, trapues, du type cunéiforme. Pas de gaz.

En eau peptonée : culture grumeleuse, peu abondante, ne troublant pas le milieu.

En bouillon V.F. glucosé : absence de trouble, mais culture abondante en grumeaux volumineux se déposant rapidement.

Quand on imprime au tube de petits chocs répétés, il se dégage un peu de gaz.

La gélatine n'est pas liquéfiée.

Le lait ne subit aucune modification. Les protéines coagulées ne sont pas attaquées.

Parmi les glucides, sont fermentés : glucose, lévulose, maltose, galactose et saccharose.

CARACTERES BIOCHIMIQUES

Les nitrates (NO_3) sont réduits en nitrites (NO_2) en cinq jours en présence d'eau peptonée additionnée d'un des glucides suivants : lévulose, maltose, galactose. La fermentation du bouillon glucosé produit NH_3 , des amines volatiles, des aldéhydes, des cétones. L'acidité volatile totale est de 0 g,292 par litre. C'est un mélange à parties égales d'acide propionique et d'acide formique. Donc type fermentaire formo-propionique.

POUVOIR PATHOGENE :

Récemment, on l'a rencontré très abondant dans le pus d'une cellulite jugale d'origine dentaire.

POSITION DANS LA SYSTEMATIQUE :

Dans le genre actino-bacterium, Actinomyces Cellulitis est une espèce nettement gazogène, comme nous venons de le voir. Ce qui le distinguerait des trois espèces étudiées précédemment : Actinomyces Israëli, Actinomyces Meyeri et Actinomyces Abscessum.

II.- LES ACTINOMYCETACEAE AEROBIES :

Ce sont, à côté des quatre espèces anaérobies du genre actino-bacterium, les agents des lésions du type actinomycosique. Ces actinomycetaceae aérobies sont également rencontrés chez l'homme surtout dans la bouche, le tartre dentaire et les cryptes amygdaliennes.

POUVOIR PATHOGENE NATUREL

Les lésions sont différentes selon les espèces en cause. Elles peuvent être ramenées à deux grands types : d'abord les lésions causées par Actinomyces Asteroides. Ce sont celles-ci surtout qui nous intéressent, pratiquement toujours pulmonaires, très rarement cérébrales. Elles simulent cliniquement une tuberculose pulmonaire ou une méningite tuberculeuse. Dans les localisations pulmonaires, la radiographie montre une infiltration profonde avec parfois des images de cavernes. L'examen histologique met en évidence comme lésion initiale un petit foyer du type pneumonique, profondément situé, loin de la corticale, dans les parties déclives du poumon. Ce petit foyer comprend plusieurs zones : au centre, un micro-abcès à polynucléaires où l'on trouve le grain jaune parasitaire. Au contact de cet abcès, sont des cellules mononucléées qui rappellent par leur disposition les cellules épithélioïdes du foyer tuberculeux, mais qui sont des plasmocytes. Les cellules géantes, quand elles existent, sont peu nombreuses. Autour va s'étendre une infiltration parfois considérable de petites cellules mononucléées constituant un tissu de granulation hautement vasculaire. Autour, le conjonctif prolifère en larges bandes. Ainsi, dans le stade le plus jeune, la suppuration centrale et surtout la sclérose périphérique individualise la granulose actinomycosique. La sclérose gagne ainsi que les suppurations anfractueuses. Le squelette est souvent touché. Il est de règle même, pour une actinomycose pulmonaire non traitée de voir la paroi thoracique envahie, ceci à la suite de poussées successives. Toujours en l'ab-

sence de traitement, la fistulisation à la peau est inévitable. C'est là un aspect schématique de la lésion actinomycosique et souvent le diagnostic anatomopathologique différentiel entre actinomycose et tuberculose pulmonaire est plus délicat, de même que l'existence des grains jaunes bien caractérisés n'est pas constante. Ces lésions sont le fait d'actinomycetaceae aérobies du type astéroïdes.

Morphologie générale : Les actinomyces astéroïdes sont des filaments très longs constituant un mycelium avec ramifications pouvant se segmenter en conidies. Extrémités renflées immobiles. Gram positif. Certains sont acido-résistants. Nous verrons l'importance de ce fait dans l'étude comparative avec le B.K.

CULTURE : Germes aérobies - culture à 37° et même à la température du laboratoire ; En milieu liquide (bouillon) il se forme toujours un voile épais et plissé, Sur milieu solide (gélose Sabouraud - gélose Czapek) les colonies géantes qui se forment en trois ou quatre semaines sont caractéristiques : soit aspect rugueux ou granulaire à surface sèche, soit aspect poudreux, humide, muqueux. Leur pigmentation peut être jaune, ocre, orange, corail, rouge, noir.

CARACTERES BIOCHIMIQUES :

Seront vus avec le tableau de DUBOST (bacterial and mycotic - infection in man - 1948)

Passons ensuite, rapidement sur les lésions du type mycetome actinomycosique par

opposition aux mycétomes madura-mycosiques dûs à de véritables champignons.

Ces lésions siègent au niveau des os et du tissu cellulaire sous-cutané, surtout au niveau du pied, réalisant le pied de Madura, avec ses abcès, ses ulcérations traînantes purulentes, qui donnent une déformation caractéristique (orteil très haut au-dessus de la voûte plantaire épaissie). Les os sont également atteints. Les coupes histologiques montrent des nodules inflammatoires à polynucléaires. Les grains qui signalent la lésion actinomycosique ont une forme irrégulière. Le centre est constitué par de fins filaments GRAM positif. La périphérie ne présente pas de masses mais seulement une condensation de ces formes filamenteuses, réalisant une sorte de paroi kystique. Ce sont les lésions type de l'actinomyces madurae. Celles-ci ont été étudiées par des auteurs mexicains qui leur ont appliqué la thérapeutique par l'INH.

Nomenclature des espèces d'actinomycetaceae aérobies actuellement connus.

Actinomyces Asteroides :

synonymes : nocardia asteroides
cladothrix asteroides
streptothrix freii
actinomyces gypsoides
actinomyces sarratus
proactinomyces asteroides

Actinomyces brasiliensis

synonymes : nocardia brasiliensis
discomyces brasiliensis
actinomyces mexicanus

Actinomyces Madurae

synonymes : Nocardia madurae
streptothrix madurae
nocardia indica
actinomyces mycetomae
actinomyces bahiensis

Actinomyces Pelletieri

synonymes : nocardia pelletieri
micrococcus pelletieri
nocardia africanus
nocardia genesti

Proactinomyces paraguayensis

synonyme : actinomyces paraguayensis

	Grains	Acido- résis- tance	Sabouraud	Czapek	Myce- lium frag- menté	Su- cre	In- dolo	H ³	NH ³	Géla- tine liqué- fiée	Lait coa- gulé	Petit lait	NO ³ ---NO ²
Actinomyces steroides	Blanc Jaunâtre massues + ou -	+	humile plissée jaune à rouge	jaune orange	+	-	-	-	-	-	-	Alca- lin	+
Actinomyces brasiliensis	"	+	cérébri- forme jaune- ocre	"	+	-	-	-	-	+	+	"	+ ou -
Actinomyces aduræ	"	-	humide plissée crème	crème puis rouge	-	-	-	-	-	+	+	Acide	+
Actinomyces elletieri	rouges massues + ou -	-	muqueux corail	corail	-	-	-	-	-	+	+	Acide	+
Actinomyces paraguayensis	noir massues	-	acuminés bords noirs	noir	-	-	-	-	-	+	+	Acide	+

POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL.-

La seule espèce est actinomyces asteroides.

Lapin : voie intraveineuse : infection généralisée avec abcès miliaire
voie sous-cutanée et intramusculaire : abcès localisé.

Cobaye : voie intrapéritonéale : péritonite diffuse avec abcès de la paroi chez le cobaye infecté. L'injection intradermique d'extraits protéiques et polysidiques des cultures donnent des réactions locales.

Il nous semble nécessaire de parler de la place qu'occupent ces différentes espèces dans les actinomycoses humaines.

Alors que J. ROBERT d'ESHOUGUES et A. ZAFFRAN pensent que Actinomyces Israeli entre pour 90 % des lésions, par contre les travaux récents

de LACRONIQUE, PREVOST, BEAL et GOUDARD,
de LATTES, PREVOST, GERALDY, ROUSSEAU et LINHAUT,
de PREVOST, BEAL et TARDIEUX,
de PREVOST, MAZUREK et TARDIEUX

ont montré la pluralité étiologique des Actinomycoses humaines. C'est ainsi que ces auteurs affirment que les espèces Actinomyces Abcessum, Actinomyces Meyeri et Actinomyces Cellulitis sont à elles trois presque aussi souvent rencontrées que Actinomyces Israeli.

Quant à la place occupée par les Actinomyces aérobies, elle semble assez réduite. En effet, dans le chapitre des

Mycoses buccales de M. DECHAUME, G. CARLIER, M. GOUDAERT refusent aux actinomyces aérobies une participation quelconque aux lésions de l'actinomycose cervico-faciale. Leur rôle se limiterait à certains cas d'actinomycose pulmonaire, abdominale et cérébrale, à côté naturellement de leur participation aux lésions du type Madura (mycétome actinomycosique).

RAPPORTS ENTRE ACTINOMYCES ET LE B.K.-

Nous allons maintenant nous étendre sur un point qui nous intéresse particulièrement : celui des rapports entre la tuberculose et l'actinomycose, et plus spécialement entre leurs agents étiologiques : actinomyces et bacille de Koch.

De nombreux travaux ont été consacrés à ce sujet déjà. VAUDREMER, BEZANÇON et PHILIBERT au début du siècle s'étaient occupés de cette question. De là, de nombreuses publications ont suivi.

Nous retiendrons quelques faits portant sur la morphologie des agents, sur l'anatomie pathologique des lésions, la sérologie, l'allergie en rapport avec ces deux affections.

Disons déjà sans trop insister que cliniquement le diagnostic différentiel entre les deux affections a pu poser des problèmes difficiles à résoudre, ceci dans le cas des localisations pulmonaires des mycoses. Le début étant de règle progressif, le diagnostic peut s'égarer un certain temps sur une autre piste. Le mot de tuberculose est prononcé et la radiologie peut venir affirmer ceci en constatant l'infiltration nodulaire uni ou bilatérale du parenchyme pulmonaire. Naturellement, l'évolution et le labo-

ratoire viendront résoudre ce problème.

MORPHOLOGIE COMPAREE du Bacille de Koch et de l'Actinomyces.-

Ce sont surtout les Actinomyces asteroides, donc aérobies et le B.K. qui ont été mis en parallèle. Un caractère commun les rapproche : l'acido-résistance. En effet, si les actinomyces sont loin d'être constamment acido-résistants, c'est la forme asteroides qui présente le plus souvent ce caractère.

Dans son étude sur l'évolution et la sénescence du bacille tuberculeux, GRIGORAKI consacre un important chapitre aux actinomyces. Il rapporte : "Dans une culture d'actinomyces que nous venons d'isoler récemment d'une lésion actinomycosique, cette culture observée entre lame et lamelle après quelques jours de développement nous permet de trouver un grand nombre de masses difficiles à dissocier et dont le centre est compact, tandis que tout autour on trouve des filaments courts et grêles, qui sont libres ou attachés à la masse centrale et flottent dans l'eau de la préparation. Par coloration des éléments bacillaires, ceux-ci apparaissent très proches du bacille de Koch par l'acido-résistance, la taille et la forme". A l'opposé, GRIGORAKI décrit des formes actinophytes du B.K. : "Corps dont le centre est constitué par un amas de bacilles et de filaments acido-résistants, quelquefois inclus dans une masse amorphe et entourée par une zone périphérique formant une couronne continue de massues. Ce nom d'Actinophyte est emprunté à des formations semblables ren-

contrées chez des actinomyces et ayant l'aspect d'une roue à rayons. Tout comme dans l'actinomyces, on ignore encore la signification des massues, et si vraiment elles appartiennent au cycle normal du parasite tuberculeux ou à l'influence réactionnelle de l'hôte parasite". GRIGORAKI décrit aussi des formes géantes du B.K. qui rappellent tout à fait l'aspect d'actinomyces asteroides en culture, ces formes atteignant souvent quatre à cinq fois le diamètre du B.K. et comme longueur 10 à 50 microns. Les ramifications peuvent être simples. Au contraire, il peut en exister plusieurs. Ces formes correspondant aux formes mycéliennes.

PINOY, au Congrès de Tuberculose de Marseille (1936), décrit pour l'actinomyces la formation et l'évolution de granulations tout à fait comparables aux granulations rencontrées dans le cycle du B.K.

F. ARLOUING, A. DUFOURT et L. THEVENOT ont présenté à la Société des Etudes Scientifiques de la Tuberculose, des B.K. renflés et ramifiés très granuleux, d'aspect tout à fait comparable aux actinomyces. Ces B.K. étaient obtenus par l'adjonction aux cultures humaines homogènes de S. ARLOUING de traces infinitésimales de sels de terres rares.

Dans l'étude des actinomyces au microscope électronique, on a trouvé que les actinomyces acido-résistants ont une fine capsule semblable à celle des Mycobactéries tuberculeuses. Ceci à la suite des travaux faits à Mexico.

Nous voyons donc que déjà la seule mor-

phologie montre entre ces deux agents des analogies qui sont à la base de nombreuses recherches.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE.-

L'aspect des lésions nous montre aussi dans certains cas l'existence de rapports entre la tuberculose et l'actinomycose.

Dès les premiers cas d'actinomycose relevés chez l'homme par EPPINGER, celui-ci déclarait déjà que le tissu de la lésion ressemblait en certains points à la tuberculose.

Ainsi, si nous observons une lésion initiale d'actinomycose pulmonaire primitive, nous avons au centre le micro-abcès à polynucléaires où l'on trouve le grain jaune parasitaire.

Au contact de cet abcès, la disposition cellulaire rappelle tout à fait celle d'un follicule tuberculeux mais avec cette différence que les cellules épithélioïdes sont remplacées par des cellules mononucléées qui sont des plasmocytes. Comme parmi ces plasmocytes il est possible de rencontrer des cellules géantes du type Langhans, caractéristiques de la lésion tuberculeuse, on voit donc là un nouvel aspect des analogies.

Certains auteurs, tels les Américains CUTTINO et Mac CABE décrivent en 1949 un cas typique d'actinomycose possédant des traits histopathologiques comparables à ceux de la tuberculose avec, notamment, un nombre relativement abondant de cellules de Langhans, la seule différence marquante par rapport à l'évolution de la

tuberculose tenant surtout dans l'absence de conglomérats et de caséification avec seulement de rares nécroses.

V. RITAMA et E.J. PAASO font également à ce sujet une étude anatomo-pathologique comparée intéressante à l'autopsie d'un cas diagnostiqué tuberculose. Il est intéressant de noter à ce propos que leur attention avait été attirée auparavant par l'abondance répétée, presque suspecte pour une tuberculose, de bacilles acido-résistants dans le liquide gastrique et dans le produit des ponctions ganglionnaires du malade.

Enfin, dans ce chapitre, il convient de dire que *Nocardia Asteroides* peut quelquefois donner de nombreuses lésions miliaires et donner un tableau anatomo-pathologique comparable à celui de granulies.

REACTIONS SEROLOGIQUES ET REACTIONS ALLERGIQUES.-

Il existerait entre *Nocardia Asteroides* et le Bacille de la Tuberculose une étroite relation antigénique. Des agglutinations croisées et des réactions de fixation du complément croisées entre ces organismes ont été rapportées par FRITSCHÉ (1908), CAYPOLE (1913), HENRICI et NELSON (1922).

BRETEY (1933) trouva, lui aussi, une réaction de fixation du complément avec le sérum tuberculeux et les antigènes de *Nocardia Asteroides* mais toutefois moins qu'avec l'antigène homologue.

Plus récemment, THOMPSON a établi les mêmes faits, mais cette fois avec Actino-

mycos Israeli.

A la suite de ces travaux, la possibilité est tout de suite apparue qu'avec une telle relation antigénique une infection avec l'un ou l'autre de ces organismes pourrait établir un état allergique, lequel pourrait réagir à l'une ou l'autre des tuberculines ou à un extrait analogue de *Nocardia Asteroides*.

La question des réactions allergiques croisées a été étudiée par plusieurs auteurs.

NAKAYAMA note un intéressant phénomène allergique sur cobaye avec des injections intrapéritonéales mortelles. Le cobaye recevant une première injection intrapéritonéale de bacilles tuberculeux, la seconde faite d'actinomyces suivant à une semaine, la mort survenait très rapidement en 24 heures. La voie intrapéritonéale était seule rapidement mortelle.

BRETEY (1933) étudia également de différentes façons les réactions d'allergie croisée sur des cobayes piqués avec le Bacille tuberculeux et les actinomyces acido-résistants. La tuberculine et des extraits analogues d'actinomyces étaient essayés sur des animaux préparés avec les deux organismes.

Si la tuberculine n'a pas donné de réactions sur les animaux ayant reçu des injections d'actinomyces acido-résistants, par contre les extraits d'actinomyces donnèrent des réactions sur les animaux piqués avec le Bacille tuberculeux et à un degré moindre sur des animaux présentant d'anciennes

lésions tuberculeuses et à doses suffisamment fortes, l'extrait d'actinomyces fut capable de causer la mort des animaux tuberculeux.

GOYAL tira de ses travaux les conclusions suivantes : les cobayes sensibilisés aux actinomyces réagissent presque autant aux injections intradermiques de tuberculine qu'à l'extrait homologue, cette sensibilité se développant lentement.

Si ces conclusions sont toujours discutées de nos jours, il n'en reste pas moins vrai que ces différents travaux exposés sont, dans ce domaine aussi, en faveur d'une très proche parenté constitutionnelle entre le Bacille de Koch et les Actinomyces.

Les auteurs italiens, notamment BALDUCCI et SFORZA qui ont poussé à l'extrême le souci de classification des actinomyces ont divisé les actinomyces asteroides suivant leur aspect en culture. Ainsi, nous avons sur milieu solide (gélose de Sabouraud - Gélose de Czapek) des colonies géantes qui se forment en trois ou quatre semaines. Celles-ci ont, soit un aspect granuleux soit un aspect humide muqueux. D'où, pour ces auteurs, cette nouvelle division des Actinomyces asteroides en :

(Asteroides granulosis
(
et
(Asteroides mucosus.

L'étude de ces Asteroides mucosus et granulosis a été faite de façon très complète par SFORZA. Il s'est livré, parallèlement à cette étude, à des travaux sur

des bacilles tuberculeux bovins et aviaires. A la suite de ces travaux, SFORZA a constaté qu'il existait entre le bacille tuberculeux bovin et l'asteroides granulosis d'une part, le bacille tuberculeux aviaire et l'asteroides mucosus d'autre part des rapports très étroits.

Cette parenté serait même beaucoup plus nette qu'entre les deux espèces de bacilles tuberculeux et qu'entre les deux astéroïdes eux-mêmes. Ceci nous intéresse naturellement au plus haut point, connaissant la parenté très proche qui unit le bacille tuberculeux humain au bacille tuberculeux bovin, celui-ci étant du reste responsable dans certaines régions d'une proportion non négligeable de lésions tuberculeuses humaines. De plus, sa conclusion s'étend au Bacille tuberculeux humain. Il s'appuie sur une argumentation dont nous allons voir le détail dans un tableau suivant pour conclure à des relations constitutionnelles étroites entre les astéroïdes et le bacille tuberculeux. Il va même beaucoup plus loin et propose de faire dériver les bacilles tuberculeux des actinomycètes supérieurs selon le schéma suivant :

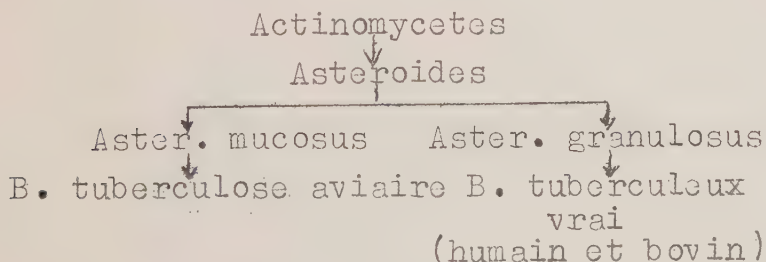


TABLEAU DE SFORZA

Morphologie :

B. tuberculeux aviaire : polymorphisme bactériologique, tendance à l'extension.

Ast. mucosus : morphologie bacillaire des cultures jeunes, polymorphisme avec formes allongées et ramifiées dans les cultures vieilles.

Ast. granulosis : filamenteux, radiaire, tendant à l'évolution vers les formes bacillaires articulées et les cocci.

B. Tuberculeux bovin : forme bacillaire.

Ramifications :

B. tuberculeux aviaire : rares

Ast. mucosus : moyennes

Ast. granulosis : moyennes

B. tuberculeux bovin : absence totale.

Formes en massues :

B. tuberculeux aviaire : forte

A. mucosus : forte

A. granul. : discrète

B. tub. bovis : forte

Vitalité :

B. tub. aviaire : plus de quatre ans

Ast. mucosus : environ trois ans

Ast. granulosis : environ deux ans

B. tuberculeux bovis : environ un an

Thermorésistance :

B. tuberculeux aviaire : résiste 10' à 75°

Ast. mucosus : résiste 60' à 65, 75 et 85°

Ast. granulosus : résiste 30' à 65°
10' à 75°

B. tub. bovis : tué en 30' à 60°

Pouvoir pathogène expérimental :

B. tuberculeux aviaire : pathogène pour le poulet, le lapin

Aster. mucosus : pathogène pour le lapin, le poulet.

Aster. granulosus : très pathogène pour le lapin et le singe, non pathogène pour le poulet.

B. tuberculeux bovis : très pathogène pour le lapin, non pathogène pour le poulet.

Histopathologie :

B. tuberculeux aviaire : pouvoir tuberculisant incomplet, provoque surtout des lésions de nécrose et une réaction tissulaire.

Aster. mucosus : pas de pouvoir tuberculeux vrai : provoque une réaction lymphocytaire typique.

Aster. granulosus : pouvoir tuberculeux discret, avec nécroses, réactions épithélioïdes et lymphoïdes et apparition de cellules de Langhans typiques.

B. tuberculeux bovis : pouvoir tuberculeux typique avec nécroses et réactions histiolympocytaires.

Réactions allergiques :

B. tuberculeux aviaire : réaction positive avec la tuberculine aviaire.

Aster. mucosus : réaction positive avec la tuberculine aviaire, réponse partielle avec la tuberculine bovine.

- Aster. granulosus : réponse positive avec la tuberculine bovine, partielle avec la tuberculine aviaire.
- B. tuberculeux bovis : faible réponse avec la tuberculine bovine.

Réactions sérologiques :

- B. tuberculeux aviaire : une réaction avec formation d'anticorps positive avec les antigènes des quatre espèces.
- Aster. mucosus : produit une réaction anticorps avec les quatre espèces.
- Aster. granulosus : produit une réaction anticorps avec les antigènes homologues et avec les antigènes de la tuberculose bovine ; réponse partielle avec les anticorps du B.K. aviaire et d'Aster. mucosus.
- B. tuberculeux bovin : produit une réaction anticorps avec les antigènes homologues et les antigènes de Aster. granulosus ; réponse partielle avec les antigènes du B.K. aviaire et d'Aster. mucosus.

Sans aller aussi loin que cette conclusion de SFORZA, les quelques faits cités et recueillis parmi de nombreux autres prouvent bien la réalité des rapports entre l'Actinomyces et le bacille de Koch.

- III -

OBSERVATIONS

- :-

I.- Observation de P. de GRACIANSKY et
Ch. GRUPPER

Mademoiselle W..., 32 ans, sans antécédents personnels ni familiaux pathologiques, aux réactions tuberculiniques négatives entre 1944 et 1948, présente à cette dernière date un virage silencieux de la cuti-réaction, avec apparition de ganglions sus-claviculaires gauches cédant à la radiothérapie. Un nouveau ganglion apparu quelques semaines plus tard, est excisé, et fait la preuve de sa nature tuberculeuse.

En janvier 1949, soit six mois après le virage, on constate l'apparition brutale d'un érythème noueux typique, contusifforme, intéressant les deux membres inférieurs, et par conséquent survenu avec un décalage de six mois par rapport au virage de la cuti-réaction. A ce moment, les clichés pulmonaires sont normaux, sans lésion parenchymateuse ni ganglionnaire. Cependant, les lésions de dermo-hypodermite des membres inférieurs persis-

tent malgré un traitement ioduré, et sont suivies, six semaines plus tard, d'une nouvelle poussée ganglionnaire intéressant cette fois les régions sus-claviculaire et carotidienne gauches avec nappe de dermo-hypodermite ou de cellulite du cou : il est en effet difficile de faire la part qui revient aux ganglions.

Une série d'applications de rayons X est sans effet sur les lésions cervicales, qui ne cèdent que partiellement à une cure de streptomycine (60 g) et aux anti-gènes méthyliques, solution faible et solution concentrée.

En juin 1949, de nouveaux ganglions avec périadénite, ou placards dermo-hypodermiques, apparaissent dans les régions cervicale, latéro-mammaire et axillaire gauches, avec pointe fluctuante et fistulisation spontanée. Certains de ces éléments nodulaires sont drainés en séton. Des examens mycobactériologiques répétés affirment le caractère stérile du pus. Cependant devant la persistance de la suppuration, l'échec des thérapeutiques anti-bacillaires de l'époque : rubrophène, antigène méthylique, streptomycine, vitamine B2, P.A.S. ; et devant l'apparition de dermo-hypodermite cette fois à type érythème induré de Bazin, au niveau des membres inférieurs, on soumet la malade à une cure héliο-marine d'un an dans le Midi.

Ce n'est qu'en mai 1951 qu'un nouvel examen pratiqué sur une nouure encore fermée et à centre ramolli, fait découvrir pour la première fois un Actinomyces Israëli. On essaye alors toutes les thérapeutiques antimycosiques :

sulfones, radiothérapie, chloromycétine, auréomycine, sulfamides (sulfadiazine, sulfamérazine).

La suppuration des fistules étagées du tragus à la pointe de l'omoplate persiste, intarissable. On suspecte alors la possibilité d'un foyer buccal dentaire ou pharyngé, et la malade hospitalisée est soumise à un traitement d'assainissement de la cavité bucco-dentaire : ablation de six molaires dont les racines paraissent suspectes (Madame CHAPUT), amygdalectomie (Docteur MADURO). L'examen mycobactériologique des amygdales est négatif. Mais l'examen histologique d'un placard cellulo-ganglionnaire donne un aspect suspect entraînant un examen mycosique : cette fois on devait mettre en évidence *Actinomyces Israeli*.

On institue alors un traitement intensif comportant en deux mois, l'iodure de potassium à la dose de 8 à 12 grammes, la chloromycétine, 4 puis 2 grammes, la terramycine, 4 puis 2 grammes ; des incidents d'intolérance firent interrompre la médication iodée ; à noter l'absence de réactivation tuberculeuse chez une malade ayant fait, deux ans plus tôt, des manifestations tuberculeuses typiques, avec virage de la cuti-réaction, érythème noueux, adénopathie tuberculeuse suppurée.

La malade est hospitalisée en juin 1951 aux fins de cure pénicillinée d'une intensité exceptionnelle : 8 puis 5 millions d'unités par jour pendant environ quarante jours, associée à la rifomycine et à la streptomycine. Cette fois encore on n'obtient aucun résultat, tandis que s'installe une anémie sévère avec déglobulisation

au-dessous de 2 millions de globules rouges. La situation ne se rétablit que lentement et difficilement par des transfusions répétées. Une fièvre hectique apparaît, oscillant entre 38° et 40°, avec des frissons, des adénopathies et des poussées oedémateuses du cou et oedème de la glotte.

C'est devant un tableau presque agonique avec oedème constrictif cervical et laryngé que les auteurs essayent la cortisone à la dose de 150 milligrammes par jour, pour réduire les phénomènes inflammatoires : la corticothérapie semble provoquer momentanément une véritable résurrection, avec résorption des phénomènes oedémateux, disparition de la fièvre et un tarissement inattendu des suppurations multiples. Mais quelques jours plus tard, et malgré la poursuite de la corticothérapie, le processus suppuratif reprend : apparition de nouvelles nodosités cervico-faciales et thoraciques, bilatérales, avec phénomènes inflammatoires pariétaux et fistulisation.

Abandonnant les traitements médicaux, la malade quitte le service pour se soumettre aux soins des charlatans. Devant un nouvel échec, et en raison de l'analogie entre l'actinomyces et les bacilles paratuberculeux, de GRACIANSKY et GRUPPER décident d'entreprendre un traitement ambulatoire par le rimifon, à la dose de 300 milligrammes par jour, soit environ quatre milligrammes par kilogramme de poids corporel par jour. Selon les prévisions des auteurs, en deux semaines, l'état s'est considérablement amélioré, la malade reprend du poids, la défervescence s'installe définitivement, les fis-

tules se tarissent, les nodules dermo-hypodermiques se résorbent. Après six semaines de traitement, on peut considérer cette femme comme guérie. Cependant, la cessation prématurée de l'administration de l'INH est suivie de rechute, marquée de la réapparition de nouveaux éléments cutanés ou sous-cutanés, voire même ganglionnaires, qui à leur tour céderont à la reprise du médicament aux mêmes doses que précédemment. Actuellement, après douze mois de chimiothérapie par le Rimifon, en cures discontinues, la malade est considérée comme guérie, son état général est excellent, le contrôle radiologique pulmonaire et osseux confirme les résultats qui se maintiennent malgré la suppression de tout traitement depuis environ six mois.

En résumé, chez une jeune fille de 32 ans, à la suite d'un virage silencieux de la cuti-réaction apparaît une adénopathie cervicale puis un érythème noueux, anormaux par leur persistance et leur caractère rebelle aux thérapeutiques anti-tuberculeuses habituelles. Des foyers multiples de dermo-hypodermite fistulisée s'installent, réalisant la forme cervicofaciale et thoracique dont la preuve mycologique ne sera apportée que deux ans plus tard (actinomyces Israeli). Toutes les thérapeutiques réputées actives dans l'actinomycose échouent isolément ou simultanément ainsi que les interventions pratiquées dans la cavité buccale, avec l'idée de supprimer le foyer dentaire ou pharyngé primitif.

En somme, l'échec de toutes les médications dites anti-tuberculeuses (antigènes méthyliques, P.A.S., streptomycine, sul-

phones) la radiothérapie, ainsi que les anti-actinomycosiques (tifomycine, auréomycine, terramycine, sulfadiazine, sulfamérazine). Anémie grave probablement en rapport avec ces antibiotiques utilisés à des doses considérables, anémie difficile et lente à corriger. La corticothérapie prescrite dans un tableau agonique avec oedème cervical et laryngé provoque la résurrection et un tarissement des supurations, mais ceci de façon transitoire. Par contre, l'hydrazide de l'acide nicotinique (rimifon) à la dose de 300 mg par jour, soit environ 4 mg par kg de poids corporel pendant six semaines entraîne une guérison totale, qui se maintient depuis plus de 18 mois, consolidée par quelques cures discontinues du même médicament qui est arrêté définitivement depuis plus de six mois.

Cette observation illustre les difficultés diagnostiques habituelles de l'actinomycose cervico-faciale avec comme particularité assez rare l'atteinte des ganglions. Cette observation nous a paru intéressante à plusieurs points de vue :

1) du fait de l'apparition de cette actinomycose cervico-faciale au décours de la convalescence d'une primo-infection tuberculeuse, posant ainsi une fois de plus le problème des rapports entre le B.K. et l'actinomyces .

2) du fait de la participation ganglionnaire, fait rarement signalé au cours de l'actinomycose.

3) La résistance exceptionnelle aux anti-tuberculeux les plus actifs et aux anti-actinomycosiques les plus variés.

4) l'efficacité de la cortisone sur les manifestations oedémateuses qui mettaient la vie du malade en danger.

5) l'action remarquablement efficace du Rimifon utilisé ici à des doses relativement faibles.

II.- Observation de JAUSION.-

Une actinomycose thoraco-pulmonaire fistulisée évolue chez un malade depuis plus de quatre ans. Le parasite identifié se révélait un *Actinomyces* (*Actinobacterium*) *Israeli* ; il ne fut pas retrouvé après de multiples ensemencements, à partir du pus des fistules. La radiographie montrait au niveau d'une tuméfaction de l'hémithorax gauche, une zone de condensation transversale, mal limitée, de siège antérieur juxtapariétal avec séquelle de pleurésie ancienne, sans autre anomalie du gril costal que les traces d'une reconstitution de la 9ème côte antérieurement réséquée. On remarquait en outre, au niveau du foyer gauche et de la paroi antéro-externe, une image fusiforme en galette. Sur les clichés ultérieurs, après radiothérapie et après administration soutenue de rimifon, on put constater l'amendement progressif de tous ces signes. Cliniquement, les fistules se sont taries, et l'état général s'est considérablement amélioré après la cure par INH. Les autres traitements précédemment tentés, injections d'un vaccin réalisé avec la seule flore que l'on ait pu capter, divers autres antibiotiques : pénicilline, streptomycine, auréomycine, PAS, etc... n'avaient été suivis d'aucune modification notable.

Le champignon pathogène, *Actinobacterium*, pousse à 37° comme *Mycobacterium tuberculosis*, et végète à 30° ; il est à cet égard beaucoup plus proche du B.K. que ne le sont les autres dermatophytes. C'est sans doute ce qui explique l'action bénéfique de l'INH dans ce cas.

III.- Observation de DUPERRAT et GOUDOT.-

Une jeune fille de 25 ans souffre, en mai 1948, du bras gauche au niveau duquel on trouve une douleur exquise, occupant la partie moyenne de l'humérus, avec lymphangite et fièvre. Le cliché montrant un aspect d'ostéomyélite, la malade reçoit successivement des sulfamides, puis une forte dose de pénicilline, enfin de l'anatoxine staphylococcique. Après une accalmie de quelques semaines, tous les symptômes réapparaissent et un curettage osseux est pratiqué en août 1948. La plaie, haute de 10 cm, large de 8 cm, n'a aucune tendance à cicatriser, sécrète un pus extrêmement abondant, d'odeur nauséabonde, nécessitant sept à huit pansements quotidiens. Les douleurs sont souvent très violentes et interdisent le sommeil. Le Docteur PADOVANI, consulté, émet l'hypothèse d'une actinomyose, diagnostic immédiatement vérifié par les examens de lames colorées. On s'adresse alors au traitement iodo-ioduré interne et externe, qui mal toléré, doit être abandonné. La radiothérapie, l'auro-mycine, les oxyquinoléines, sont sans résultats.

C'est alors qu'est faite, le 15 avril 1950, soit près de deux ans après le début, une application d'acupuncture ; le

soir même de la première application, la malade ne souffre plus et peut dormir ; la suppuration diminue des trois quarts en perdant son odeur fétide. Au bout de trois mois de traitement, il ne reste plus qu'une fistule de la taille d'un petit pois, sécrétant une sérosité claire. Cet état persiste pendant deux ans.

En avril 1954, à la suite de la communication de de GRACIANSKY et GRUPPER, on donne 18 comprimés d'isoniazide par jour, soit 900 mg, ou 15 mg par kg de poids corporel et par jour ; ce traitement est poursuivi pendant six semaines avec quelques arrêts provoqués par les troubles digestifs. Fin juin, la plaie est cicatrisée, le membre atrophié reprend son volume normal. Mais la cicatrice reste douloureuse à la pression.

Ainsi, une actinomycose datant de six ans, rebelle aux traitements classiques, a été améliorée de façon spectaculaire grâce à une dose massive d'INH ; on ne peut pas parler de guérison, puisqu'une sensibilité douloureuse persiste au niveau de la cicatrice.

IV.- Observation de Messieurs Charles GERNEZ-RIEUX, Maurice GAUDEMAND, Etienne SAVINEL et Henri BEERENS.

Un homme de 42 ans, travailleur du textile, vivant en milieu urbain, sans antécédent pathologique bien spécial, entre à l'hôpital pour une pleurésie enkystée postéro-axillaire de la base droite, qui évolue depuis trois semaines.

L'épanchement, d'abord puriforme, puis

franchement purulent ne renferme pas de B.K., aussi bien aux examens directs qu'aux cultures et inoculations aux cobayes, mais contient un bacille Gram positif, ramifié, anaérobie strict, sensible seulement à la pénicilline. Considéré comme porteur peut-être d'une pleurésie bacillaire mais sûrement réinfectée par un germe pyogène anaérobie, le malade est traité pendant deux mois par la pénicilline intramusculaire. Dose totale 60 millions d'unités, et intra-pleurale 1 million 500 mille unités, ainsi qu'à l'INH intra-pleurale (instillation de 250 mg après lavage - dose totale : 3 g,750). La fièvre disparaît dans une douzaine de jours. L'état général s'améliore rapidement. L'épanchement se tarit en même temps que la poche diminue de moitié. Ce n'est qu'alors que les identifications du germe en cause permettent de conclure à un actinobacterium israeli. Il existe dans le sérum du malade des agglutinines actives à 1/2.500 vis-à-vis du germe isolé, traduisant bien ainsi sa nature pathogène. Des intradermo-réactions, faites avec un antigène préparé à partir de cette souche sont positives chez le malade.

Après la sortie, l'évolution favorable se poursuit. Trois mois après, les radiographies ne montrent plus qu'une pachy-pleurite de la base. La participation pulmonaire au cours de cette pleurésie est toujours restée discrète. Cependant, un traitement par la pénicilline et l'INH est poursuivi en raison de la gravité et de la chronicité bien connues des infections actinomycosiques.

Le diagnostic ici repose essentiellement sur l'identification bactériologique

de ce germe anaérobie strict puisque la pleurésie est apparue de façon primitive sans aucune autre localisation actinomycosique cervico-faciale en particulier.

L'évolution rapidement favorable semble être due à la pénicilline qui a pu être portée facilement au sein même des lésions. Cependant, en raison des observations rapportées par de GRACIANSKY et GRUPPER, ainsi que par MAC WAY et SPRUNT, sur l'actinomycose cervico-faciale améliorée par l'INH à forte dose, il n'est pas impossible d'attribuer une bonne part de l'amélioration à ce médicament qui, introduit lui aussi directement dans le foyer actinomycosique, a pu agir sous une concentration élevée.

L'intérêt de cette observation est également d'attirer l'attention sur les localisations pulmonaires trop souvent méconnues de l'actinomycose.

V.- Observations de F. LATAPI et P. LAVALLE (Mexico).-

Ces auteurs, dont nous ne possédons malheureusement pas le travail original, disent avoir traité par l'isoniazide plusieurs cas d'actinomycose. Les résultats ont été bons lorsque la maladie n'était pas très avancée et que l'infection n'avait pas encore atteint l'os. Cependant, il s'agit presque toujours de mycétomes, dont on isole la *Nocardia Brasiliensis*. Les sulfones ont paru avoir des effets plus constants que l'INH.

VI.- Observation de MAC WAY et SPRUNT.-

Une petite fille de couleur, âgée de 9 ans, est mise en observation pour une lésion cutanée persistante s'étendant sur le maxillaire droit et dont le début remonte à trois ans. En avril 1949, l'enfant, avait eu à ce niveau une douleur dentaire intense disparue spontanément en trois jours, laissant derrière elle une zone d'induration nette indolore persistant sans changement sur le maxillaire en mai 1952, à ce moment apparurent un oedème progressif avec sensibilité et trismus. La lésion se draine spontanément en quelques jours, et l'enfant est amenée dans le service de pédiatrie. 2 g de sulfadiazine par jour pendant huit jours ne donnant aucun résultat, l'enfant est transférée au service de Mycologie. L'examen du 2 juin 1952 montre une lésion granuleuse chronique, de consistance très dure, de 2,6 cm, sur 2 cm de diamètre, portant à sa périphérie un petit pertuis laissant s'écouler un écoulement jaunâtre. La sonde pénètre de 1 cm,4 dans ce canal, sans parvenir à la cavité buccale. On constate un léger trismus ; l'examen dentaire et radiologique mit en évidence un abcès périapical de la première molaire droite. L'examen de l'écoulement séropurulent drainé du sinus montra les grains soufrés caractéristiques de l'Actinomyces Bovis, diagnostic confirmé par les cultures et les études microscopiques (avec les réserves énoncées dans la partie bactériologique quant à l'exactitude de la dénomination).

Le traitement par INH débuta le 2 juin 1952, à la dose de 300 mg par jour, en prises fractionnées de 100 mg toutes les huit heures (soit environ 9 mg/kg de poids

corporel). Le traitement fut conduit sous surveillance médicale et biologique afin d'éviter les accidents toxiques possibles avec une posologie aussi massive. L'amélioration fut progressive mais lente ; après cinq semaines de traitement, le 16 juillet, la zone malade était très circonscrite ; réduite à 0 cm,5 sur 0 cm,4, le trismus s'était atténué ; la seule gêne provenait d'un léger prurit autour de la lésion. L'écoulement purulent persistait, très minime, contenant toujours à la culture le A. Bovis, mais avec disparition des granulations jaunes. Devant la tolérance du médicament, on décida de doubler la dose, ce qui entraîna une amélioration rapide permettant d'arrêter le traitement le 19 août. La lésion était épithélialisée, et aucun signe de reprise de l'infection n'était présent ; seule une petite zone indurée marquait la place de la lésion. L'extraction de la première molaire droite fut pratiquée le 28 septembre. La guérison se maintient actuellement depuis six mois. In vitro, la sensibilité de la souche de A. Bovis vis-à-vis de l'INH a pu être constatée.

VII.- Observation de MAC WAT-

Une femme noire de 69 ans présente une masse cervicale ayant débuté quatre semaines plus tôt par un léger oedème de l'espace supraclaviculaire gauche, lésion qui se développa, devint chaude au toucher, modérément molle, sans signes généraux ni antécédents infectieux ou spécifiques. L'examen pratiqué le 10 juin 1952 montre la présence d'une masse sus-claviculaire gauche se prolongeant sur la face latérale de la base du cou, mesurant

2 cm,2 sur 3 cm, molle, chaude, accompagnée d'une petite masse fluctuante à son bord médian ; la ponction ramena 2 cc de matière brun jaunâtre assez liquide, renfermant des grains jaunes. Les examens bactériologiques révélèrent la présence de *Mycobacterium tuberculosis* et de *A. bovis*. A la suite de la ponction s'installa un écoulement chronique.

Le traitement débuta le 7 août 1952 sur une base ambulatoire, l'hospitalisation ayant été refusée : 800 mg d'INH, soit 200 mg quatre fois par jour, soit encore 14 mg,1/kg de poids corporel . Des examens répétés afin de détecter toute réaction toxique ne montrèrent que quelques vertiges et léger picotement des extrémités, tous les réflexes étaient normaux et on n'observait rien d'anormal au point de vue neurologique. L'amélioration clinique fut rapide, avec, en deux semaines, une très notable réduction des dimensions de la lésion, devenue indolente et de température normale ; en quatre semaines, l'épithéliation était complète. En même temps, l'état général s'était amendé avec reprise pondérale de près d'un kilogramme. In vitro, une souche de *A. Bovis* provenant du pus se révéla INH-sensible.

VIII.- Observation de MAC WAX-

Un jeune homme de couleur de 29 ans est vu le 25 juin 1952 pour lésion chronique siégeant sur la région zygomatique droite. Ce malade avait été hospitalisé entre le 11 février et le 1er mars de la même année pour accident d'auto avec frac-

ture ouverte du tibia et du péroné, fracture de la 4ème vertèbre lombaire, lacérations faciales et labiales multiples ayant nécessité un traitement pénicilliné, 300.000 unités par jour. Peu après, le malade constata une zone d'insensibilité au niveau de l'hémiface droite, d'abord considérée comme provoquée par une cellulite, et qui fut ensuite drainée : on découvrit alors un abcès profond occupant la région zygomatique droite, et contenant environ 10 cc de matière purulente. Le malade reçut alors 300.000 unités de pénicilline par voie intra-musculaire toutes les trois heures et 0 g,5 de streptomycine toutes les douze heures, du 3 au 5 juin, et 100.000 unités de pénicilline toutes les trois heures et 0 g,5 de streptomycine toutes les six heures, du 6 au 11 juin ; enfin, 4 g de sulfadiazine par jour, au total 60 g per os. La persistance de la sensibilité et de l'oedème amenèrent le malade au service de mycologie. Le 25 juin, l'examen montra la présence d'une zone indurée, de 6 cm,5 sur 5 cm, occupant la région zygomatique droite, remontant presque jusqu'à la paupière inférieure, un trismus léger. Le drainage d'un sinus situé sur la ligne d'incision ramena une certaine quantité de matière séro-purulente, contenant à l'examen microscopique de nombreuses granulations jaunes ; la culture fit porter le diagnostic d'A. bovis.

On institua immédiatement un traitement d'INH à raison de 700 mg par jour, soit 9,3 mg/kg de poids corporel. L'amélioration progressive et marquée aboutit en 22 jours au tarissement de l'écoulement, à la disparition de la sensibilité, à l'atténuation du trismus. Devant des

troubles digestifs, sous forme de nausées, on put poursuivre le traitement jusqu'au 24 juillet, soit après quatre semaines, l'épithélialisation de la lésion étant alors totale. Cependant neuf jours plus tard, apparut une crise de sensibilité limitée d'un diamètre de 0,5 cm et siégeant sous l'oeil droit. La ponction ramena un peu de matière jaunâtre contenant les grains caractéristiques, mais les filaments raréfiés qui contenaient ces granulations donnaient une image de dégénérescence ; de plus, la culture ne poussa pas. La grande fatigue du malade, l'épuisement du stock d'INH obligèrent à recourir cette fois à l'auromycine, à la dose de 3 g par jour pendant dix jours, puis 2 g par jour pendant dix-huit jours. Le 10 novembre 1952, l'épithélium était entièrement reconstitué sans tuméfaction ni sensibilité locales. In vitro, l'A. bovis provenant du pus était nettement inhibé par l'INH.

Nous avons donc disposé pour ce travail de huit observations d'actinomyose traitée par l'isoniazide, généralement après échec de médicaments antibiotiques appliqués le plus souvent en l'absence d'un diagnostic étiologique précis.

Ces observations appellent quelques commentaires, qui nous permettront peut-être de mieux préciser le mode d'action et les indications de l'INH dans ce domaine particulier des mycoses.

- IV -

DISCUSSION DES RESULTATS

-:-

L'analyse des observations publiées concernant le traitement des actinomycoses par l'isoniazide nous permet de constater dans ces différents cas des traits communs, d'où nous essaierons de tirer les quelques conclusions qui s'imposent.

D'abord l'agent pathogène : Dans les cas étudiés, nul doute n'existe quant à la nature de cet agent. Ce sont bien des actinomyces dans tous les cas cités. C'est d'Actinomyces Israeli qu'il s'agit, sauf pour les auteurs mexicains qui ont trouvé dans les lésions Nocardia Brasiliensis (Nous avons vu dans le chapitre consacré à la Bactériologie que la dénomination Bovis des auteurs américains doit être assimilée à l'Israeli des auteurs français).

La sensibilité à l'INH in vitro de ces agents avait été reconnue dans plusieurs cas.

La localisation de l'Infection :
Nous avons rencontré plusieurs formes d'actinomycose cervico-faciale, deux

formes thoraco-pulmonaires, des formes osseuses.

Ceci nous permet donc de constater que l'INH agit favorablement non seulement sur telle ou telle localisation de la maladie, mais bien sur l'ensemble des formes d'actinomyose.

Posologie :

L'INH-sensibilité des actinomyces semble cependant moindre que celle du B.K. puisqu'il faudrait pour obtenir une action thérapeutique intéressante des doses notablement plus élevées.

Le Professeur DUPERRAT a administré le médicament à la dose de 15 mg par kg de poids par jour. MAC WAY, à la dose de 9 mg,3 - 14 mg par kg de poids au lieu des 2 à 4 mg utilisés habituellement dans le traitement de la tuberculose. MAC WAY pense que les doses doivent osciller entre 10 et 18 mg par kg de poids corporel et par jour. Les doses totales ont atteint 30 à 33 g en 6 à 8 semaines, les doses moindres ne lui ayant pas paru actives.

Et pourtant, il convient d'insister sur l'observation de Messieurs de GRACIANSKY et GRUPPER qui ont été les seuls à n'utiliser que des doses relativement réduites d'INH : 4 mg par kg de poids corporel. Donc, doses tout à fait comparables à celles utilisées dans le traitement de la tuberculose. Il s'agissait pourtant, comme nous l'avons vu, là aussi, d'une actinomyose ancienne. Le résultat est pour le moins comparable (on peut parler de guérison définitive) à celui obtenu par les auteurs américains qui usèrent toujours

de doses au moins doubles, voire même triples. Etant donné qu'une intolérance est toujours possible et que certains effets secondaires toxiques (surtout pour le système nerveux central, beaucoup plus rarement pour le foie, les reins, le sang et la peau) peuvent survenir, on voit tout l'intérêt de cette posologie réduite.

La posologie donne donc lieu à une discussion qui présente un réel intérêt mais l'avenir seul pourra trancher cette question délicate d'une façon certaine.

Il faut ajouter que l'interruption du traitement ne doit pas être prématurée car le malade est alors exposé aux rechutes. La durée moyenne des traitements étudiés oscillait entre quatre et six semaines.

La consolidation de celui-ci peut se faire comme l'ont préconisé Messieurs de GRACIANSKY et GRUPPER, à l'aide de cures discontinues du médicament, ceci au cours de la première année.

Traitements associés :

Dans la plupart des observations, il y a eu traitement antérieur ou associé. Il faut naturellement en tenir compte pour apprécier les résultats du seul INH. Or, nous trouvons dans la plupart des cas des effets certains, mais malheureusement transitoires, des différents antibiotiques : pénicilline, tifomycine, auréomycine, P.A.S. et streptomycine, dont on connaît pourtant l'activité sur le B.K.

La radiothérapie a pu posséder aussi

une certaine activité mais également transitoire. Il nous est même rapporté un cas dans lequel l'acupuncture a été suivie d'une amélioration proche de la guérison mais interrompue par une récurrence. Si nous étudions l'activité propre des antifongiques classiques : iodures, nous croyons devoir insister à leur sujet dans un sens qui ne leur est pas très favorable (bien que cette médication passe encore pour très active pour un certain nombre d'auteurs). Ils possèdent certes une action, mais celle-ci est moins constante encore que celle de toutes les autres thérapeutiques à base d'antibiotiques utilisés avant l'INH. De plus, la médication par l'iode présente un inconvénient majeur, : bien souvent, la dose d'iode administrée doit être telle que des accidents d'intolérance surviennent.

Donc, dans la plupart des cas étudiés, le traitement antérieur s'est avéré non seulement insuffisant mais a été simplement suivi d'un effet transitoire. C'est souvent même au moment où ce traitement antérieur n'était plus suivi d'aucun effet que l'INH a été prescrit avec succès.

Dans deux des cas étudiés, les auteurs se sont servis, en association avec l'INH :

- de pénicilline dans le cas de GERNEZ-RIEUX,
- d'aureomycine dans un des cas de MACWAY et SPRUNT, pour terminer une cure d'INH, ce produit étant venu à manquer, la guérison était du reste déjà presque assurée.

- V -

CONCLUSIONS

-:-

L'actinomycose occupe en pathologie infectieuse une place modeste bien qu'elle prenne de nos jours un peu plus d'importance - soit que mieux connue, elle est plus souvent diagnostiquée, soit que sa fréquence augmente réellement.

Au sujet de son diagnostic, il reste bien souvent difficile à porter et repose en grande partie sur la découverte de l'agent pathogène. De plus, il convient d'insister sur la sévérité du pronostic de l'actinomycose.

Dans de nombreux cas, la mycose n'est rapportée qu'assez tardivement à sa cause réelle et souvent un certain nombre de traitements ont généralement été épuisés sans succès au moment où le diagnostic est posé avec certitude. Contre les mycoses, nous disposons des produits dits antifongiques spécifiques (les iodures), des divers antibiotiques à large spectre d'action (pénicilline, auréomycine, streptomycine, tifomycine, terramycine).

Si ces produits sont largement utilisés, nous avons vu que leur efficacité était

loin de présenter un caractère constant.

Devant l'inégalité même de ces traitements (iodurés, chimiothérapiques, antibiotiques), il était logique par suite des analogies existant entre la mycobactérie responsable et le bacille de Koch, d'essayer l'isoniazide. Les premières observations permettent de constater une action antifongique intéressante de l'INH. Les cas de mycose traités par l'INH sont encore peu nombreux pour permettre une conclusion définitive. Mais les résultats encourageants obtenus dans une affection souvent rebelle aux thérapeutiques antérieures méritent d'être connus et ces premiers essais cliniques répétés.

La question des doses doit être, en partie, réservée. Il semble que la dose utile soit voisine, sinon légèrement supérieure à celle utilisée dans la tuberculose (ceci étant en partie confirmé par l'étude in vitro des auteurs américains) sous réserve que cette dose soit administrée assez précocement.

— : —

Vu :	Vu :
Le Président :	Le Doyen :
signé : DEGOS	signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

P. de GRACIANSKY, Ch. GRUPPER

A propos d'un cas d'actinomycose
guérie par le rimifon

Soc. Fr. Dermat. 10 déc. 1953 in
Bull. Soc. Fr. Dermat. p. 454-457
nov.-déc. 1953

B. DUPERRAT, B. GOUDOT

Actinomycose humérale rebelle à tous
les traitements. Amélioration consi-
dérable après acupuncture et isoniazide
Soc. Dermatol. 8 juillet 1954

Ch. GERNEZ-RIEUX, GOUDEMAND, E. SAVINEL

A propos d'un cas d'actinomycose
pleurale traitée par la pénicilline
et l'INH

Soc. Méd. Nord 26 fév. 1954

JAUSION

Amélioration d'une actinomycose
thoraco-pulmonaire fistulisée par le
rimifon

Soc. Fr. Dermatol. 10 déc. 1953

L.V. MAC WAY Jr., D.H. SPRUNT

Treatment of actinomycosis with iso-
niazid

Journ. Am. Med. Assoc. N. 153 p. 95-98
12 sept. 1953

F. LATAPTE, P. LAVALLE

Traitement de l'actinomycose par
l'isoniazide

Soc. Mexicaine de Dermatologie
fév. 1953

WAKSMAN S.A., A.T. HENRICI

The nomenclature and classification
of actinomycetes

J. Bacteriology 1943 N° 46 p. 337

Ch. DRAKE, A.T. HENRICI

Nocardia asteroides, : its pathogeni-
city and allergic properties

Am. Rev. Tuberc. 1943 N° 48 p. 184

R.P. GLOVER, W.E. HERRELL, F.R. HEILMAN

K.H. PFUETZE

Nocardiosis - Nocardia Asteroides :
infection simulating pulmonary tuber-
culosis

Journ. Am. Med. Assoc. 1948 p. 136-
172-175

V. RITAMA, E.J. PAASO

Nocardiosis and tuberculosis - Pro-
blem of differentiation

Annales Medicinae Internae Fennicae
1950 N° 39 p. 250-260

J.R. d'ESHOUGUES, A. ZAFFRAN

Encyclopédie Médico-Chirurgicale
Appareil pulmonaire - Actinomycose
pulmonaire 10040 - A - 10

R. VANBREUSECHEM

Encyclopédie Médicale
Dermatologie - Manifestation cutanée
des mycoses profondes
12024 - A - 10

J. DUMAS, P. BORDET, R. LAPORTE, P. LEPINE,
J. PAUCHON, A.R. PREVOST

Bactériologie Médicale

Flammarion p. 193 à 807

LATESSE, A.R. PREVOST, G.J. BEAL, ROUSSEAU,
LINHARD

Revue de Stomatologie 1949 t. 50

p. 539

Actinomycoses

G. LACHRONIQUE, A.R. PREVOST, G.J. BEAL,
M. GOUDAERT

Revue de stomatologie T. 49 p. 401

Actinomycoses

GRIGORAKI

Sénescence et évolution : le bacille
tuberculeux - le bacille de Koch

1950

SFORZA

Boll. Soc. Ital. di Mede. e Ig. Trop.
7 203-246 1947

Sui rapporti tra pli asteroides ed i
mycobacteria

E. BALDACCI

Mycopathologia applicata - Systema-
tic actinomyces

Den Haag Wjung V. 5 p. 60-84

A.P. PREVOT

Manuel de classification et de dé-
termination des bactéries anaérobies

Masson et C^o Ed. Paris 1946

A.R. PREVOT

Actinomycetes Anaérobies

Morphologie, physiologie, pouvoir pa-
thogène et systématique des actinomy-
cetales anaérobies

C.R. du Symp. 6^o C.I.M. Rome 1945

p. 40-68

TABLE DES MATIERES

-- :-

	Pages
I.- Introduction.....	13
II.- Bactériologie.....	17
III.- Observations.....	47
IV.- Discussion des résultats.....	63
V.- Conclusions.....	67
VI.- Bibliographie.....	69

-- :-

